

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 58 007.3

**Anmeldetag:** 12. Dezember 2002

**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:** Neue aromatische Fluorglycosidderivate, diese  
Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren  
Verwendung

**IPC:** C 07 H, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 7. April 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag



Ebert

## Beschreibung

5 Neue aromatische Fluorglycosidderivate, diese Verbindungen enthaltende  
Arzneimittel und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte aromatische Fluorglycosidderivate, deren  
10 physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

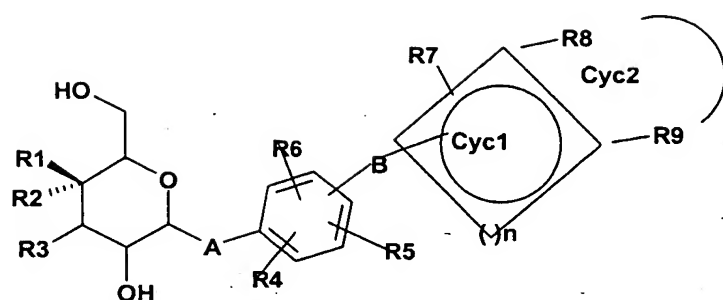
In der Literatur sind bereits mehrere Substanzklassen mit SGLT-Wirkung bekannt. All  
diesen Strukturen diene als Leitbild der Naturstoff Phlorizin. Von diesem wurden  
folgende Klassen abgeleitet, die in den nachfolgenden Schutzrechten beschrieben  
15 sind:

- Propiophenonglycoside von Tanabe (WO 0280936, WO 0280935, JP  
2000080041 und EP 850948)
- 2-(Glucopyranosyloxy)-benzylbenzole von Kissei (WO 0244192, WO 0228872  
und WO 0168660)
- 20 - Glucopyranosyloxy-pyrazole von Kissei und Ajinomoto (WO 0268440, WO  
0268439, WO 0236602 und WO 0116147)
- O-Glycosidbenzamide von Bristol-Myers Squibb (WO 0174835 und WO  
0174834)
- und C-Arylglycoside von Bristol-Myers Squibb (WO 0127128 und US  
25 2002137903).

Alle bekannten Strukturen enthalten als sehr wichtiges Strukturelement die Glucose.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen zur Verfügung zu  
stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 1 und Typ 2  
30 möglich ist. Wir haben nun überraschenderweise gefunden, dass aromatische  
Fluorglycosidderivate die Wirkung auf SGLT steigern. Diese Verbindungen eignen  
sich daher besonders zur Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 1 und Typ 2.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

R1, R2 OH, F oder H oder R1 und R2 = F;

R3 OH oder F, wobei einer der Reste R1, R2, R3 F sein muss;

A O, NH, CH<sub>2</sub>, S oder eine Bindung;

R4,R5,R6 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Phenyl, Benzyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;  
 SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;  
 NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

B (C<sub>0</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkandiyl, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkandiyl-Rests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -(S=O)-, -(SO<sub>2</sub>)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können;

n eine Zahl von 0 bis 4;

Cyc1 ein 3 bis 7 gliedriger gesättigter, teilweise gesättigter oder ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch O, N oder S ersetzt sein kann;

R7, R8, R9 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

oder

R8 und R9 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigter, teilweise oder vollständig ungesättigter Ring Cyc2, wobei 1 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc2 gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkynyl, wobei jeweils eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder durch H, F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, OCF<sub>3</sub> substituiert sein kann;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

- 5 R1, R2 OH, F oder H oder R1 und R2 = F, wobei einer der Reste R1 oder R2 F sein muss;
- R3 OH;
- 10 A O oder NH;
- R4,R5,R6 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Phenyl, Benzyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- 15
- B (C<sub>0</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkandiyl, wobei ein oder mehrere C-Atom(e) des Alkandiyl-Rests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -(S=O)-, -(SO<sub>2</sub>)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können;
- 20
- n eine Zahl 2 oder 3;
- 25
- Cyc1 ein 3 bis 7 gliedriger gesättigter, teilweise gesättigter oder ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch O, N oder S ersetzt sein kann;
- 30 R7, R8, R9 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

oder

R8 und R9 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigter, teilweise oder vollständig ungesättigter Ring Cyc2, wobei 1 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc2 gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkynyl, wobei jeweils eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder durch H, F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, OCF<sub>3</sub> substituiert sein kann.

10 Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I, in denen die Zucker-Reste beta(β)-verknüpft sind und die Stereochemie in 2- und 5-Position des Zuckerrestes gluco-konfiguriert ist, oder solche, in denen der B-Substituent am Phenylring in ortho-Position zu dem A-Substituenten angeordnet ist.

15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

R1, R2 OH, F oder H oder R1 und R2 = F, wobei einer der Reste R1 oder R2 F sein muss;

20 R3 OH;

A O;

25 R4, R5, R6 Wasserstoff, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-CF<sub>2</sub>-, Phenyl, Benzyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkynyl, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

30 B (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkandiyl, wobei eine CH<sub>2</sub>-Gruppe auch ersetzt sein kann durch -(C=O)-, -CH(OH)-, -CO-NH-, -CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -O-;

n eine Zahl 2 oder 3;

Cyc1 ungesättigter 5- oder 6-gliedriger Ring, wobei 1 C-Atom durch O, N oder S ersetzt sein kann;

R7,R8,R9 Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, oder

R8 und R9 gemeinsam -CH=CH-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-S-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, mit p = 1 oder 2 und

10 R7 Wasserstoff bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I, worin

R1 F und R2 H oder

15 R1 H und R2 F;

R3 OH;

A O;

20

R4, R5, R6 Wasserstoff, OH, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,

B -CH<sub>2</sub>-, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-, -CO-NH-CH<sub>2</sub>- oder -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

25 n eine Zahl 2 oder 3;

Cyc1 ungesättigter Ring 6-gliedriger Ring, wobei 1 C-Atom durch N ersetzt sein kann;

30 R7,R8,R9 Wasserstoff, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkoxy, OCF<sub>3</sub> oder

R8 und R9 gemeinsam -CH=CH-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, mit p = 1 oder 2, und

R7            Wasserstoff bedeuten.

Ferner sind ganz besonders bevorzugt Verbindungen der Formel I, worin

5    R1            F und R2    H oder

R1            H und R2    F;

R3            OH;

10    A            O;

 R4, R5, R6    Wasserstoff, Methyl oder OH;

B            -CH<sub>2</sub>-, -CO-NH-CH<sub>2</sub>- oder -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

15

n            eine Zahl 3;

Cyc1        ungesättigter 6-gliedriger Ring;

20    R7,R8,R9    Wasserstoff, OH oder Methoxy, oder

R8 und R9    gemeinsam -CH=CH-O- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- und

 R7            Wasserstoff bedeuten.

25

Außerdem sind solche Verbindungen der Formel I ganz besonders bevorzugt, in den  
R1 = F und R2 = H ist.

30    Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate,  
racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere  
und Mischungen davon.



Die Alkylreste in den Substituenten R4, R5, R6, R7, R8 und R9 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein. Unter Halogen werden bevorzugt F und Cl verstanden.

- 5 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze
- 10 anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammonium-
- 15 salze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

- Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel
- 20 Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

- 25 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

- 30 Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst

wirksam sein oder nicht. Bevorzugt sind Carbonate an der 6-Position des Zuckers (siehe WO 0280936 und WO 0244192), besonders bevorzugt Methyl- und Ethylcarbonat.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

10 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren  
15 Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten  
20 Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm  
25 pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln,  
30 können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne,

dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polylvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger

hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis %, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione,

Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGC<sub>o</sub>A-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.



Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

- Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.;

Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

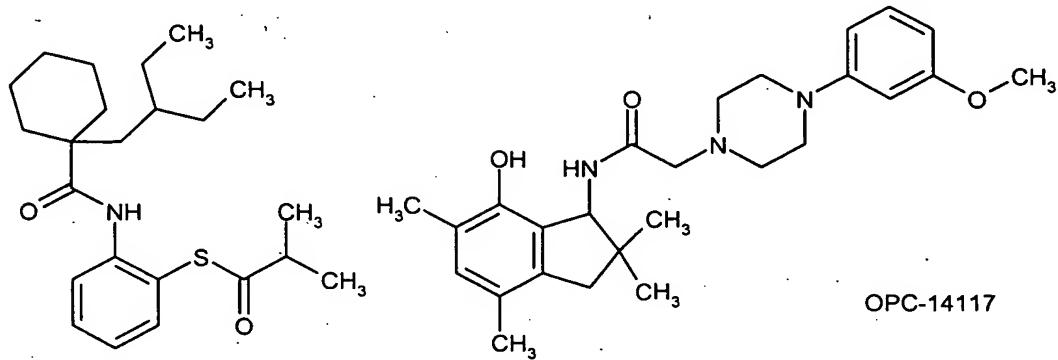
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

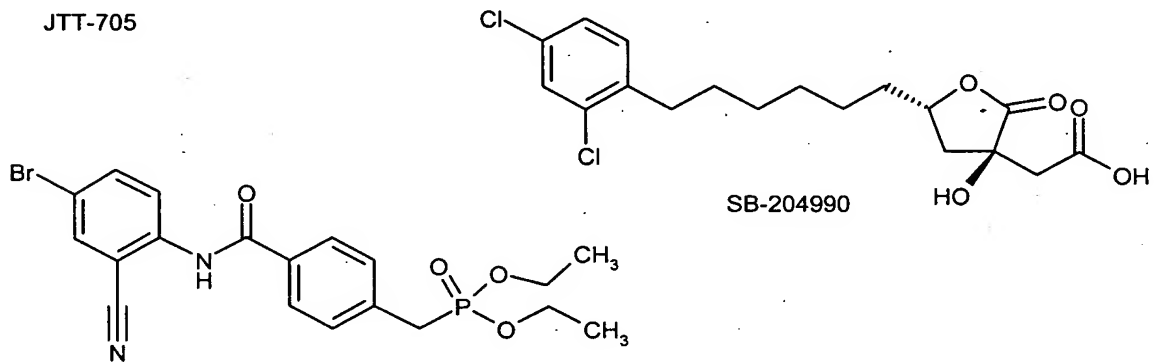
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax<sup>®</sup> (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax<sup>®</sup> kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax<sup>®</sup>. Caromax<sup>®</sup> kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und

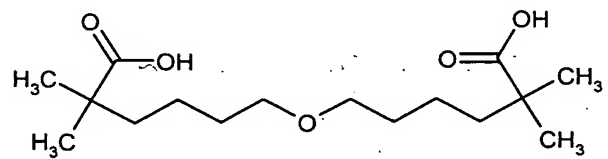
wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



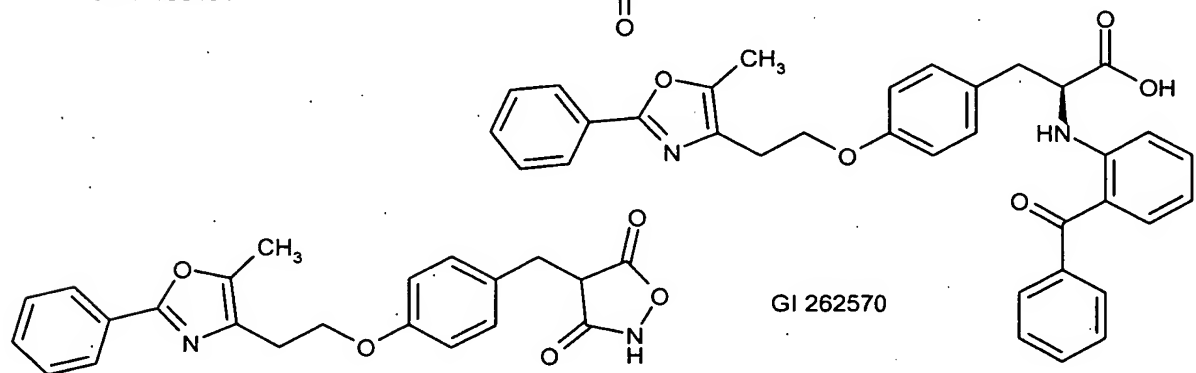
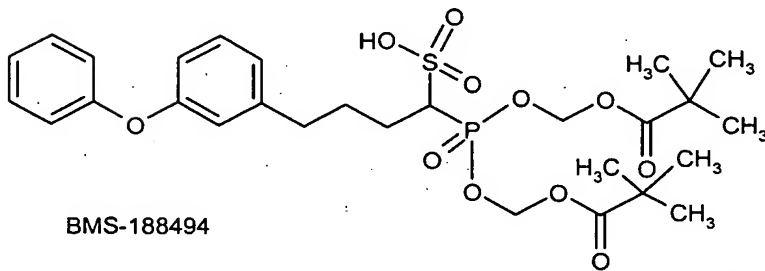
JTT-705



NO-1886



CI-1027



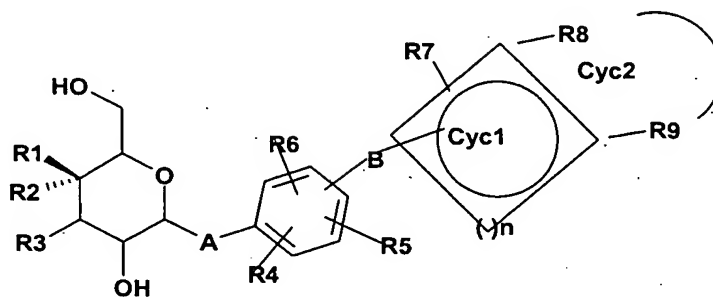
JTT-501



Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken

5

Tabelle 1: Verbindungen der Formel I



Bsp.	R1	R2	R3	R4, R5, R6	R7	R8, R9
1	H	F	OH	H, H, H	4-O-CH <sub>3</sub>	H, H
2	H	F	OH	H, H, H	H	H, H
3	F	H	OH	H, H, H	4-O-CH <sub>3</sub>	H, H
4	H	F	OH	CH <sub>3</sub> , OH, H	H	-CH=CH-O-
5	F	H	OH	CH <sub>3</sub> , OH, H	H	-CH=CH-O-
6	F	H	OH	CH <sub>3</sub> , OH, H	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-
7	H	F	OH	CH <sub>3</sub> , OH, H	4-O-CH <sub>3</sub>	H, H
8	H	F	OH	CH <sub>3</sub> , OH, H	4-OH	H, H
9	H	F	OH	OH, OH, H	4-OH	H, H
10	F	H	OH	OH, OH, H	4-OH	H, H
11	H	F	OH	OH, H	4-O-CH <sub>3</sub>	H, H
12	F	H	OH	OH, H	4-O-CH <sub>3</sub>	H, H
13	H	F	OH	CH <sub>3</sub> , OH, H	4-O-CH <sub>3</sub>	H, H
14	F	H	OH	CH <sub>3</sub> , OH, H	4-O-CH <sub>3</sub>	H, H

10

Bsp.	A	B	Cyc1	Cyc2	n	MS*
1	O	CH <sub>2</sub>	Phenyl		3	ok
2	O	CH <sub>2</sub>	Phenyl		3	ok
3	O	CH <sub>2</sub>	Phenyl		3	ok
4	O	CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Phenyl	Furenyl	3	ok

5	O	CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Phenyl	Furenyl	3	ok
6	O	CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Phenyl	Furanyl	3	ok
7	O	CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Phenyl		3	ok
8	O	CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Phenyl		3	ok
9	O	CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Phenyl		3	ok
10	O	CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	Phenyl		3	ok
11	O	CO-NH-CH <sub>2</sub>	Phenyl		3	ok
12	O	CO-NH-CH <sub>2</sub>	Phenyl		3	ok
13	O	CO-NH-CH <sub>2</sub>	Phenyl		3	ok
14	O	CO-NH-CH <sub>2</sub>	Phenyl		3	ok

\* Unter der Angabe "MS ist ok" wird verstanden, dass ein Massenspektrum oder HPLC/MS gemessen wurde und in diesem der Molpeak (Molmasse + H<sup>+</sup>) nachgewiesen wurde

5

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Glucosestoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel und sind zur Behandlung von Typ 1 und Typ 2 Diabetes geeignet. Die Verbindungen können daher allein oder in Kombination mit weiteren Blutzucker-senkenden Wirkstoffen (Antidiabetika) eingesetzt werden.

10

Die Verbindungen der Formel I eignen sich weiterhin zur Prävention und Behandlung von Diabetischen Spätschäden, wie z.B. Nephropatie, Retinopathie, Neuropathie sowie Syndrom X, Obesitas, Herzinfarkt, Myocardialem Infarkt, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Thrombosen, Arteriosklerose, Entzündungen, Immunkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. AIDS, Asthma, Osteoporose, Krebs, Psoriasis, Alzheimer, Schizophrenie und Infektionskrankheiten, bevorzugt ist die Behandlung von Typ 1 und Typ 2 Diabetes sowie zur Prävention und Behandlung von Diabetischen Spätschäden, Syndrom X und Obesitas.

15

20

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

## Präparation von Bürstensaummembran-Vesikeln aus dem Dünndarm von Kaninchen, Ratte und Schwein

Die Präparation von Bürstensaummembran-Vesikeln aus den Darmzellen des Dünndarms erfolgte mit der sog.  $Mg^{2+}$ -Präzipitationsmethode. Die Mucosa aus dem Dünndarm wurde abgeschabt und in 60 ml eiskaltem Tris/HCl-Puffer (pH 7,1) / 300 mM Mannit, 5 mM EGTA suspendiert. Nach dem Verdünnen auf 300 ml mit eiskaltem destilliertem Wasser wurde mit einem Ultraturrax (18-Stab, IKA Werk Staufen, BRD) 2 x 1 Minute bei 75 % max. Leistung unter Eiskühlung homogenisiert. Nach Zugabe von 3 ml 1 M  $MgCl_2$ -Lösung (Endkonzentration 10 mM) lässt man exakt 15 Minuten bei 0° C stehen. Durch die Zugabe von  $Mg^{2+}$  aggregieren die Zell-membranen und präzipitieren, mit Ausnahme der Bürstensaummembranen. Nach einer 15-minütigen Zentrifugation bei 3 000 x g (5 000 rpm, SS-34-Rotor) wird der Niederschlag verworfen und der Überstand, der die Bürstensaummembranen enthält, 30 Minuten bei 26 700 x g (15 000 rpm, SS-34-Rotor) zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, der Niederschlag in 60 ml 12 mM Tris/HCl-Puffer (pH 7,1) / 60 mM Mannit, 5 mM EGTA mit einem Potter Elvehjem Homogenisator (Braun, Melsungen, 900 rpm, 10 Hübe) rehomogenisiert. Nach Zugabe von 0,1 ml 1 M  $MgCl_2$ -Lösung und 15-minütiger Inkubation bei 0°C wird erneut 15 Minuten bei 3 000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird anschließend nochmals 30 Minuten bei 46 000 x g (20 000 rpm, SS-34-Rotor) zentrifugiert. Der Niederschlag wird in 30 ml 20 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7,4) / 280 mM Mannit aufgenommen und durch 20 Hübe in einem Potter Elvehjem Homogenisator bei 1 000 rpm homogen resuspendiert. Nach 30-minütiger Zentrifugation bei 48 000 x g (20 000 rpm, SS-34-Rotor) wurde der Niederschlag in 0,5 bis 2 ml Tris/Hepes-Puffer (pH 7,4) / 280 mM Mannit (Endkonzentration 20 mg/ml) aufgenommen und mit Hilfe einer Tuberkulinspritze mit einer 27 Gauge-Nadel resuspendiert.

Die Vesikel wurden entweder unmittelbar nach der Präparation für Markierungs- oder Transportuntersuchungen verwendet oder wurden bei – 196°C in 4 mg Portionen in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.

Für die Präparation von Bürstensaummembranvesikeln aus Rattendünndarm wurden 6 bis 10 männliche Wistar-Ratten (Tierzucht Kastengrund, Aventis Pharma), durch zervikale Dislokation getötet, die Dünndärme entnommen und mit kalter isotonischer Kochsalzlösung gespült. Die Därme wurden aufgeschnitten und die Mucosa

abgeschabt. Die Aufarbeitung zur Isolierung von Bürstensaummembranen erfolgte wie oben beschrieben. Zur Abtrennung von Cytoskelettanteilen wurden die Bürstensaummembranvesikel aus Rattendünndarm mit KSCN als chaotropem Ion behandelt.

5

Für die Präparation von Bürstensaummembranen aus Kaninchendünndarm wurden Kaninchen durch intravenöse Injektion von 0,5 ml einer wässrigen Lösung von 2,5 mg Tetracain-HCl, 100 mg m-Butramid und 25 mg Mebezoniumjodid getötet. Die Dünndärme wurden entnommen, mit eiskalter physiologischer Kochsalzlösung  
 10 gespült und in Kunststoffbeutel unter Stickstoff bei - 80 °C eingefroren und 4 bis 12 Wochen gelagert. Zur Präparation der Membranvesikel wurden die eingefrorenen Därme bei 30°C im Wasserbad aufgetaut und anschließend die Mucosa abgeschabt. Die Aufarbeitung zu Membranvesikeln erfolgte wie oben beschrieben.

15 Zur Präparation von Bürstensaummembranvesikeln aus Schweinedarm wurden Jejunumsegmente eines frisch geschlachteten Schweines mit eiskalter isotonischer Kochsalzlösung gespült und in Plastikbeuteln unter Stickstoff bei - 80°C eingefroren. Die Präparation der Membranvesikel erfolgte wie oben beschrieben.

20

Präparation von Bürstensaummembranvesikeln aus dem Nierenkortex der Rattenniere

Die Präparation der Bürstensaummembranvesikel aus dem Kortex der Rattenniere  
 25 erfolgte nach der Methode von Biber et al. Die Nieren von 6 bis 8 Ratten (200 bis 250 g) wurden entnommen und von jeder Niere wurde der Kortex als ca. 1 mm starke Schicht abgetragen. Die Nieren wurden in 30 ml eiskaltem 12 mM Tris/HCl-Puffer (pH 7,4) / 300mM Mannit aufgenommen und unter Eiskühlung 4 x 30 Sekunden mit einem Ultraturraxstab (Stufe 180 V) homogenisiert. Nach der Zugabe von 42 ml  
 30 eiskaltem destilliertem Wasser wurden 850 µl einer 1 M MgCl<sub>2</sub>-Lösung zugegeben. Nach 15-minütiger Inkubation bei 0°C wurde 15 Minuten bei 4 500 rpm (Sorvall SS-34-Rotor) zentrifugiert. Der Niederschlag wurde verworfen, der Überstand 30 Minuten bei 16 000 rpm zentrifugiert. Nach Resuspendierung des Niederschlags in 60 ml 6 mM Tris/HCl-Puffer (pH 7,4) / 150 mM Mannit / 2,5 mM EGTA durch 10-Hübe in

einem Potter-Elvehjem Homogenisator (900 rpm) wurde nach Zugabe von 720 µl 1 mM MgCl<sub>2</sub>-Lösung 15 Minuten bei 0°C inkubiert. Nach 15-minütiger Zentrifugation bei 4 500 rpm (SS-34-Rotor) wurde der resultierende Überstand 30 Minuten bei 16000 rpm zentrifugiert. Der Überstand wurde durch 10 Hübe in 60 ml 20 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7,4) / 280 mM Mannit homogenisiert und die entstehende Suspension anschließend 30 Minuten bei 20 000 rpm zentrifugiert. Der Niederschlag wurde mit Hilfe einer Tuberkulinspritze mit einer 27 Gauge-Nadel in 20 mM Tris/HCl-Puffer (pH 7,4) / 280 mM Mannit resuspendiert und auf eine Proteinkonzentration von 20 mg/ml eingestellt.

#### Messung der Glukoseaufnahme durch Bürstensaummembranvesikel

Die Aufnahme von [<sup>14</sup>C]-markierter Glukose in Bürstensaummembranvesikel wurde mittels der Membranfiltrationsmethode gemessen. 10 µl der Bürstensaummembranvesikelsuspension in 10 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7.4)/300 mM Mannitol wurden bei 20°C zu 90 µl einer Lösung von 10 pM [<sup>14</sup>C]D-Glukose und den entsprechenden Konzentrationen der betreffenden Hemmstoffe (5-200 µM) in 10 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7.4)/ 100 mM NaCl/100 mM gegeben.

Nach 15 sec. Inkubation wurde der Transportprozess durch Zugabe von 1 ml eiskalter Stopplösung (10 mM Tris/Hepes-Puffer (pH 7.4)/ 150 mM KCl) angehalten und die Vesikelsuspension wurde sofort bei einem Vakuum von 25 bis 35 mbar über ein Membranfilter aus Cellulosenitrat (0,45 µm, 25 mm Durchmesser, Schleicher & Schüll) abgesaugt. Der Filter wurde mit 5 ml eiskalter Stopplösung nachgewaschen. Jeder Messpunkt wurde als Doppel- oder Dreifachbestimmung ausgeführt.

Zur Messung der Aufnahme radioaktiv markierter Substrate wurde der Membranfilter in 4 ml eines entsprechenden Szintillators (Quickszint 361, Zinsser Analytik GmbH, Frankfurt am Main) aufgelöst und die Radioaktivität durch Flüssigkeisszintillationsmessung bestimmt. Die gemessenen Werte wurden nach Eichung des Gerätes mit Hilfe von Standardproben und nach Korrektur evtl. vorhandener Chemilumineszenz als dpm (Decompositions per minute) erhalten.

Der Aktivitätsvergleich der Wirkstoffe wird anhand von IC<sub>50</sub> Daten durchgeführt, die im Transport-Assay an Dünndarm- Bürstensaummembranvesikeln des Kaninchens



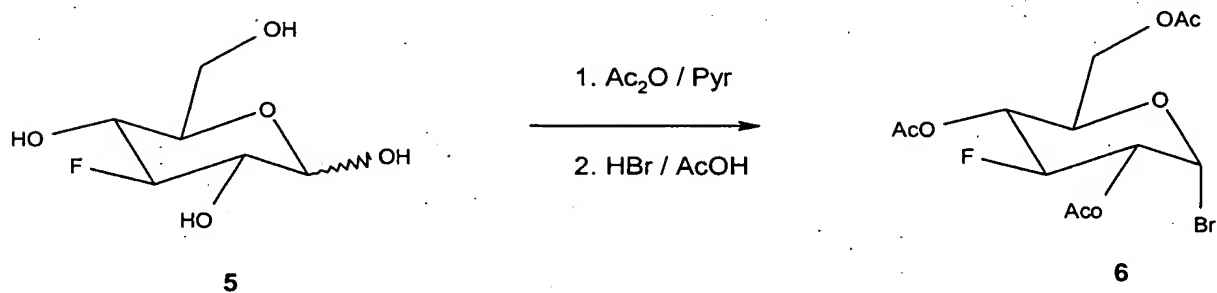
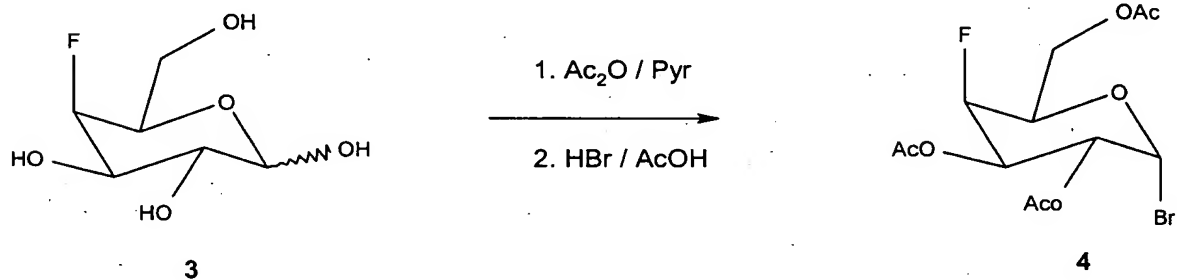
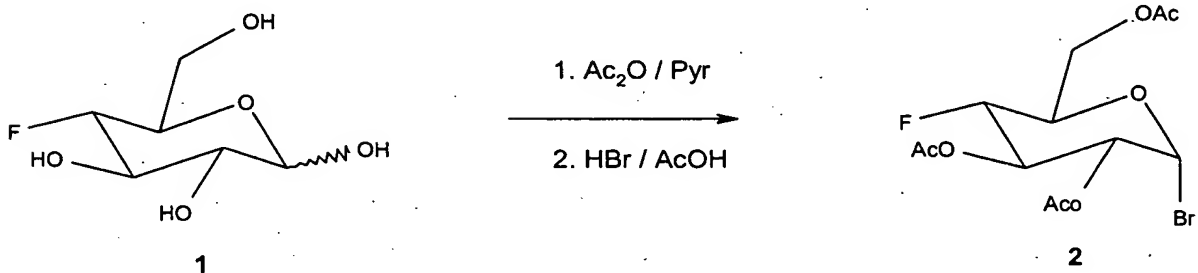
für ausgewählte Substanzen erhalten wurden. (Die Absolutwerte können Spezies- und Versuchs-abhängig sein)

Beispiel Nr.		IC50 [ $\mu$ M]
5	Phlorizin	16
	1	0.5
	2	0.7
	4	1.5
10	5	0.4
	7	0.9

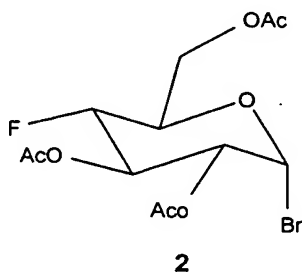
Nachfolgend wird die Herstellung verschiedener Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

### Experimenteller Teil:

5



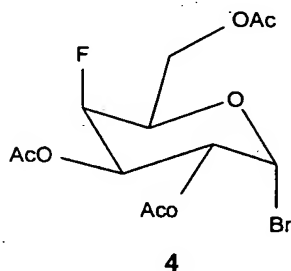
**1-Bromo-4-desoxy-4-fluoro-2,3,6-tri-O-acetyl-alpha-D-glucose 2**



5 g (27.5mmol) 4-Deoxy-4-fluoro-D-glucopyranose **1** (Apollo) werden in 50 ml Pyridin und 50 ml Essigsäureanhydrid suspendiert. Die Reaktionslösung wird 4 Stunden bei 45°C gerührt. Dabei erhält man eine klare Reaktionslösung, die dann eingeeengt wird. Man erhält 12 g Rohprodukt. Dieses Rohprodukt wird in 160 ml 33 % iger HBr in

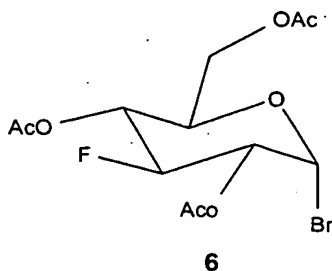
5 Eisessig gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Reaktionslösung wird dann auf eine Mischung von 300 g Eis und 300 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird noch zweimal mit wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Heptan = 1/1) getrennt. Man erhält 8.19 g  
10 (80 % über 2 Stufen) **2** als hellgelber Feststoff.

#### 1-Bromo-4-desoxy-4-fluoro-2,3,6-tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-galactose **4**



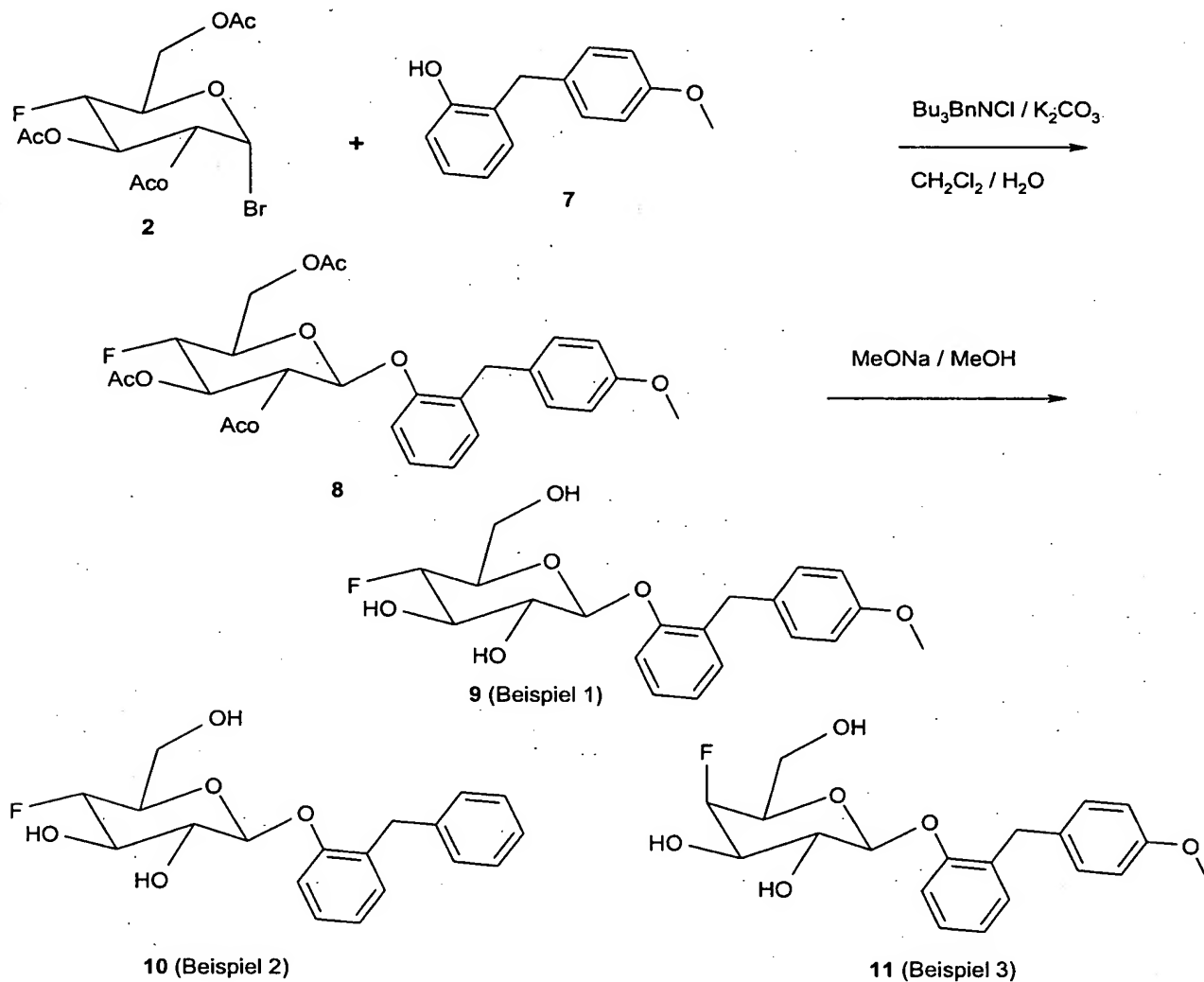
100 mg (0.55 mmol) **3** mit 3.5 ml Pyridin und 3.5 ml Essigsäureanhydrid werden analog der Herstellung von Verbindung **2** umgesetzt. Man erhält 89 mg (44 %) **4** als amorpher Feststoff.

#### 1-Bromo-3-desoxy-3-fluoro-2,4,6-tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucose **6**



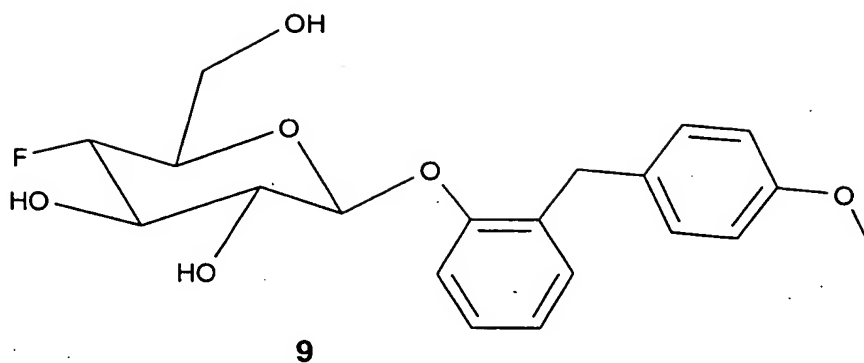
335 mg (1.84 mmol) **5** mit 10 ml Pyridin und 10 ml Essigsäureanhydrid werden analog der Herstellung von Verbindung **2** umgesetzt. Man erhält 628 mg (92 %) **6** als amorpher Feststoff.

5



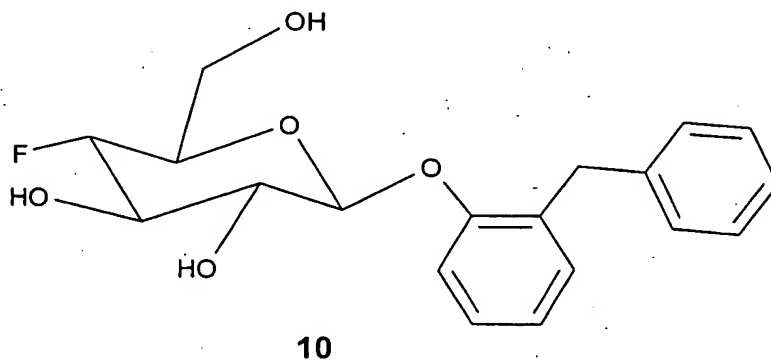
10

### Beispiel 1 (Verbindung **9**)

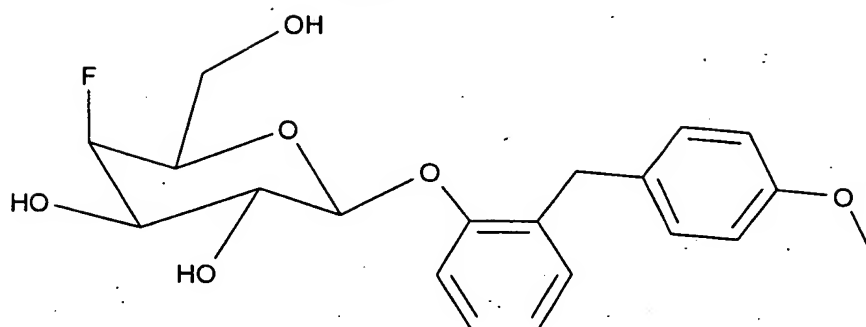


100 mg (0.47 mmol) 2-(4-Methoxy-benzyl)-Phenol **7** und 370 mg (1.17 mmol) Bromid **2** werden in 6 ml Metylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung werden nacheinander 160 mg Bu<sub>3</sub>BnCl (PTK = Phasentransferkatalysator), 320 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 0.4 ml Wasser zugegeben und anschließend 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Ethylacetat verdünnt und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Heptan = 1/1) getrennt. Man erhält 72 mg **8** als farbloser Feststoff. Die erhaltene 72 mg **8** werden in 4 ml Methanol aufgenommen und mit 1 ml 1 N NaOMe/MeOH versetzt. Nach einer Stunde wird mit methanolischer HCl neutralisiert, eingeeengt und der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol/conz.Amoniak, 30/5/1) getrennt. Man erhält 29 mg **9** als farbloser Feststoff. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FO<sub>6</sub> (378.40) MS(ESI<sup>-</sup>) 423.22 (M + CHO<sub>2</sub><sup>-</sup>).

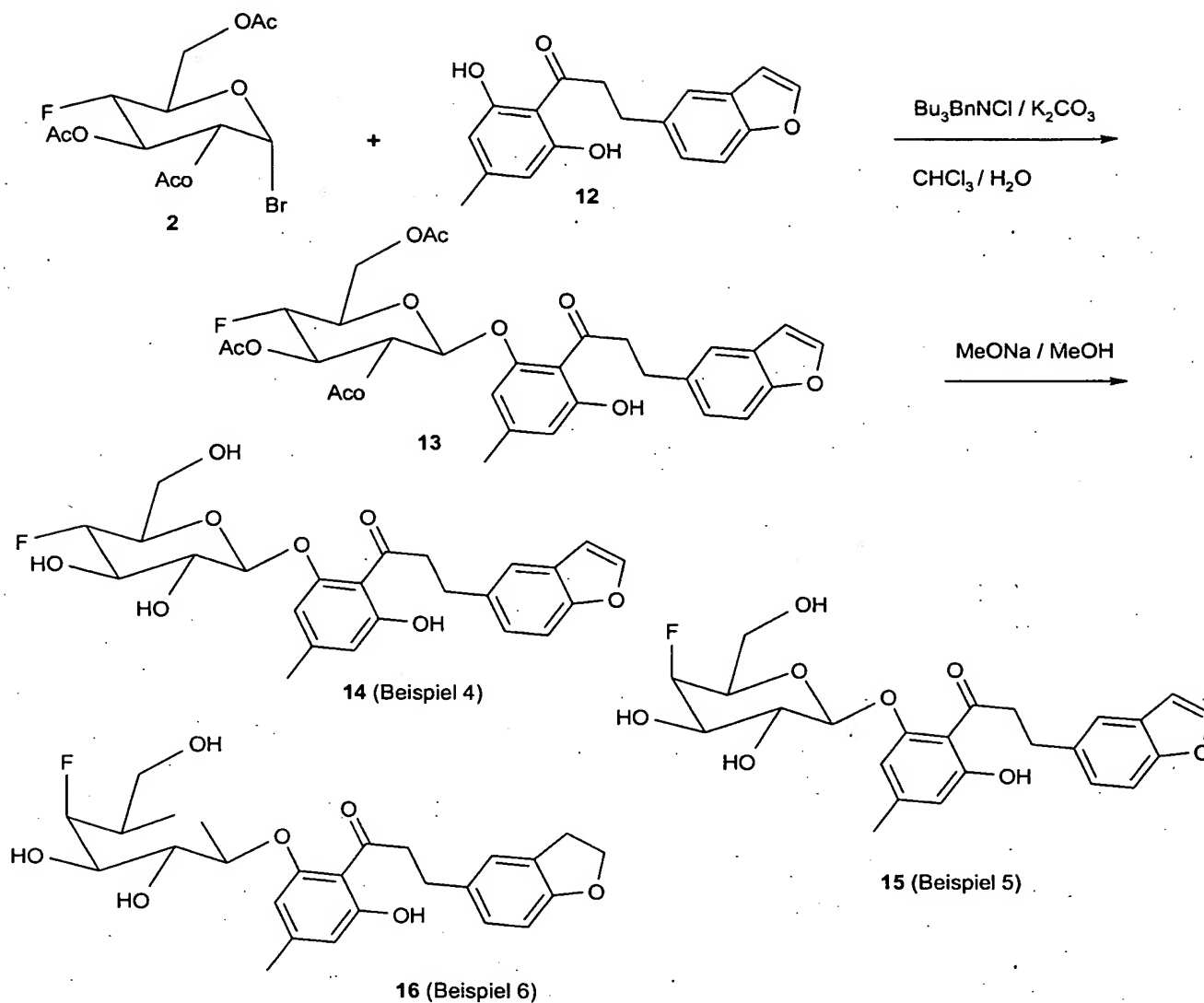
### Beispiel 2 (Verbindung **10**)



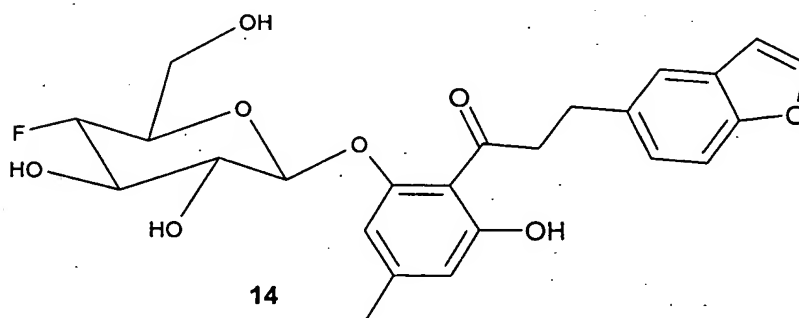
100 mg (0.47 mmol) 2-Benzyl-phenol und 370 mg (1.17 mmol) Bromid **2** werden analog der Synthese von Verbindung **9** umgesetzt und man erhält 31 mg **10** als farbloser Feststoff. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>5</sub> (348.37) MS(ESI<sup>-</sup>) 393.15 (M + CHO<sub>2</sub><sup>-</sup>).

**Beispiel 3** (Verbindung 11)**11**

- 5 200 mg (0.94 mmol) 2-(4-Methoxy-benzyl)-Phenol **7** und 200 mg (0.63 mmol) Bromid **4** werden analog der Synthese von Verbindung **9** umgesetzt und man erhält 110 mg **11** als farbloser Feststoff.  $C_{20}H_{23}FO_6$  (378.40) MS(ESI<sup>-</sup>) 423.22 (M + CHO<sub>2</sub><sup>-</sup>).



#### Beispiel 4 (Verbindung 14)

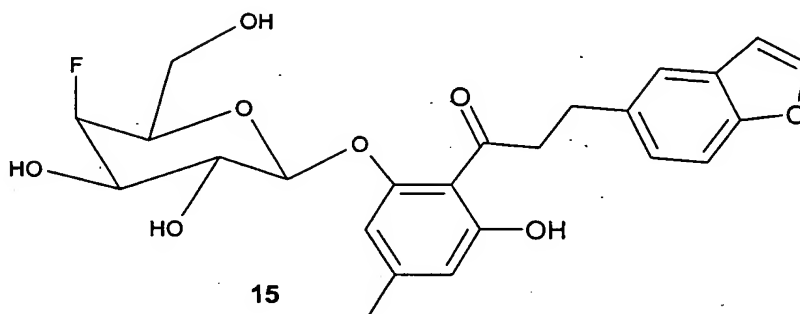


90 mg (0.30 mmol) 3-Benzofuran-5-yl-1-(2,6-dihydroxy-4-methyl-phenyl)-propan-1-on  
 12 und 280 mg (0.76 mmol) Bromid 2 werden analog der Synthese von Verbindung 8  
 umgesetzt und man erhält 400 mg 13 als Rohprodukt welches direkt mit  
 10 NaOMe/MeOH analog der Synthese von Glucosid 9 entschützt wird. Man erhält 75

mg **14** (54 % über 2 Stufen) als farbloser Feststoff.  $C_{24}H_{25}FO_8$  (460.46) MS(ESI<sup>-</sup>) 459.03 (M - H<sup>+</sup>).

5

### Beispiel 5 (Verbindung **15**)

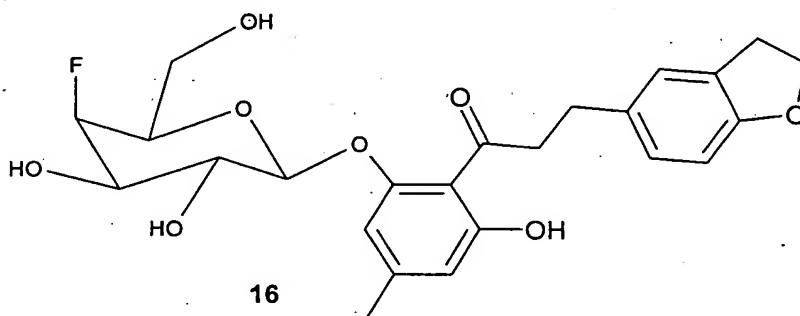


10

100 mg (0.33 mmol) 3-Benzofuran-5-yl-1-(2,6-dihydroxy-4-methyl-phenyl)-propan-1-on **12** und 150 mg (0.40 mmol) Bromid **4** werden analog der Synthese von Verbindung **14** umgesetzt und man erhält 75 mg **15** als farbloser Feststoff.  $C_{24}H_{25}FO_8$  (460.46) MS(ESI<sup>-</sup>) 459.03 (M - H<sup>+</sup>).

15

### Beispiel 6 (Verbindung **16**)

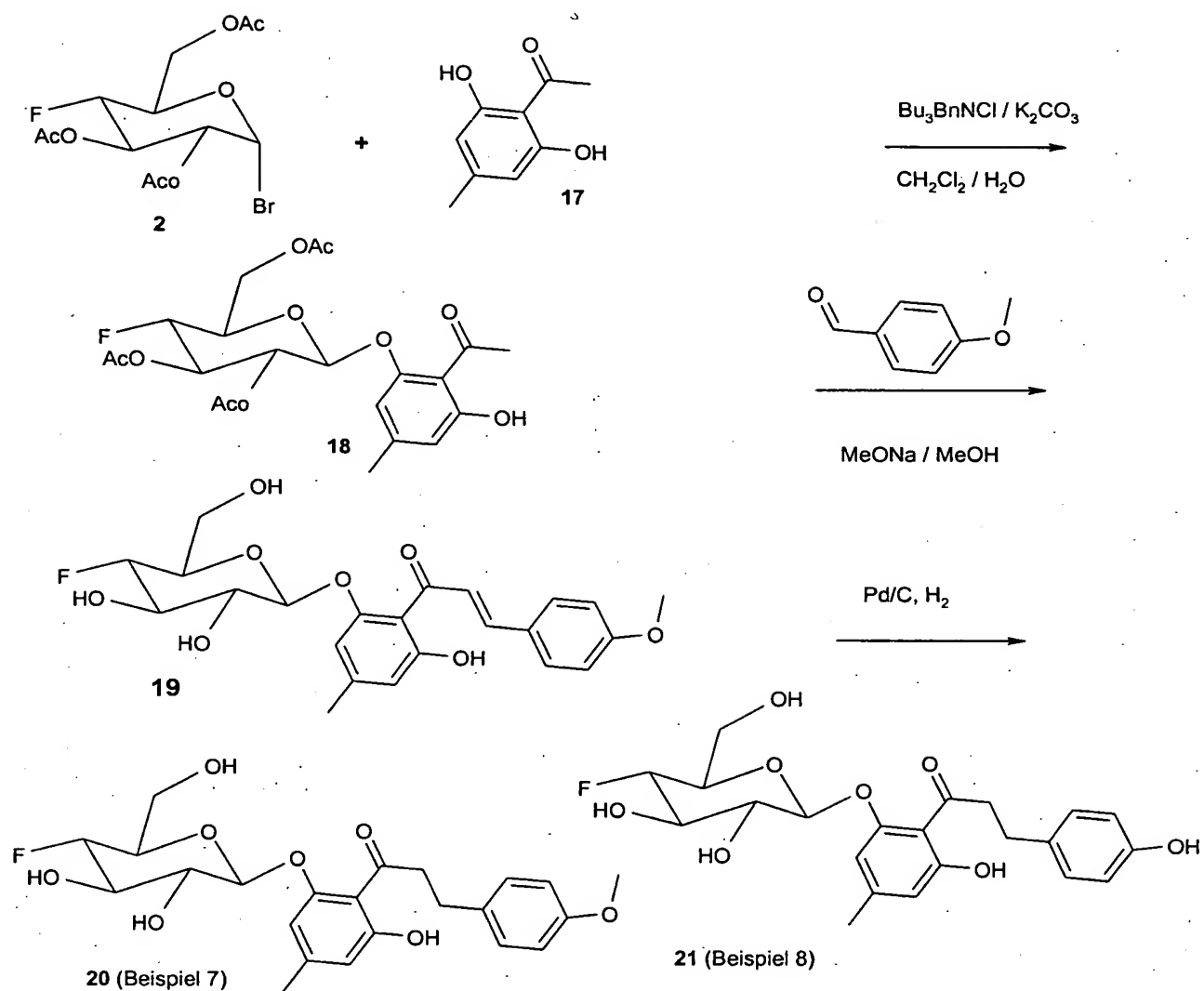


20

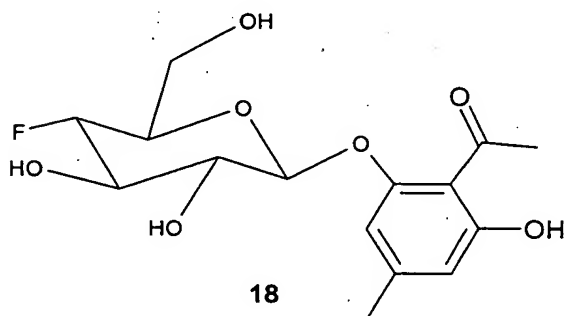
150 mg (0.5 mmol) 3-(2,3-Dihydroxy-benzofuran-5-yl)-1-(2,6-dihydroxy-4-methyl-phenyl)-propan-1-on und 150 mg (0.40 mmol) Bromid **4** werden analog der Synthese von Verbindung **14** umgesetzt und man erhält 75 mg **26** als farbloser Feststoff.  $C_{24}H_{27}FO_8$  (462.46) MS(ESI<sup>-</sup>) 461.03 (M - H<sup>+</sup>).

25



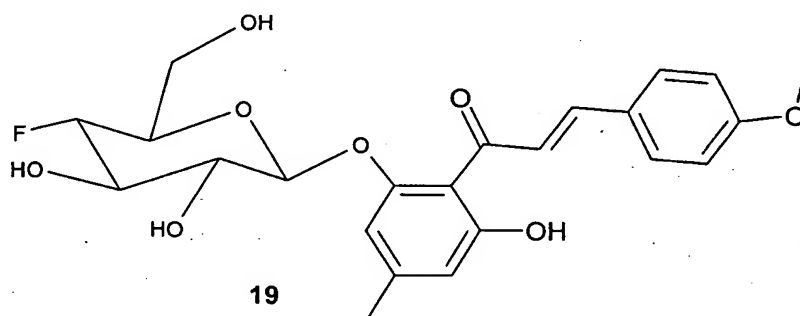


### Beispiel 7 (Verbindung 20)

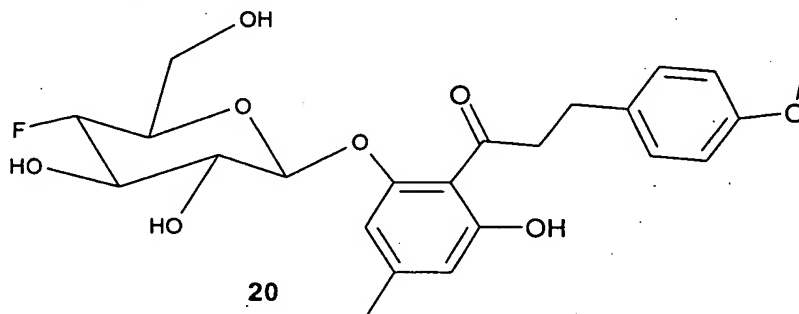


1.0 g (6.0 mmol) 1-(2,6-Dihydroxy-4-methyl-phenyl)-ethanon 17 und 1.0 g (2.7 mmol)  
 10 Bromid 2 werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung gibt man unter

kräftigem Rühren nacheinander 800 mg Benzyl-tributylammonium-chlorid (PTK), 1.6 g Kaliumcarbonat und 1.5 ml Wasser zu. Diese Suspension wird 18 Stunden unter Lichtschutz (Aluminiumfolie) gerührt und dann mit 150 ml Essigester und 150 ml n-Heptan verdünnt. Die festen Bestandteile werden über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat/Heptan = 1/2) getrennt. Man erhält 430 mg **18** (schlecht von einem gleich laufenden Nebenprodukt abtrennbar, deshalb nur ungefähr 50 %ige Reinheit. Das Nebenprodukt kann auf der nächsten Stufe leicht abgetrennt werden) als hellgelber Feststoff.  $C_{21}H_{25}O_{10}F$  (456.43) MS(ESI<sup>+</sup>): 455.25 (M - H<sup>+</sup>).



200 mg Glycosid **18** (rund 50 % rein) und 225 mg Anisaldehyd (Fluka) werden in 10 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 5 ml 1 N NaOMe/MeOH-Lösung lässt man die Reaktionslösung 12 Stunden am Rückfluss kochen. Die Reaktionslösung wird mit methanolischer HCl neutralisiert, eingeeengt und der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol/conz.Amoniak, 30/5/1) getrennt. Man erhält 60 mg **19** als gelber Feststoff.

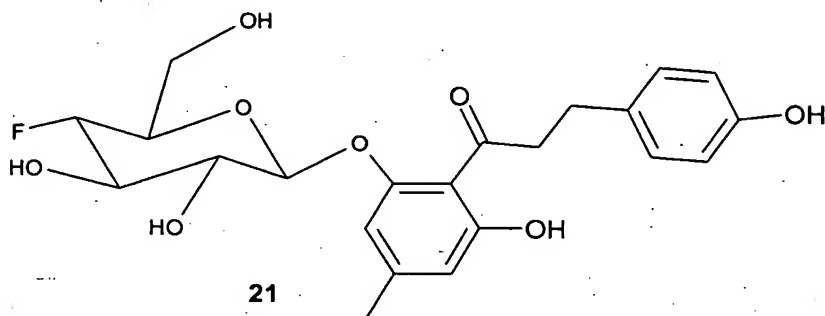


60 mg (0.13 mmol) Calcon **19** und 50 mg Pd/C (10 % Pd) werden in 15 ml Methanol suspendiert und unter einer 5 bar Wasserstoffatmosphäre 5 h bei Raumtemperatur hydriert. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/conz.Amoniak, 30/5/1) gereinigt.

Ausbeute 25 mg (42%) **20** als weißer, amorpher Feststoff.  $C_{23}H_{27}FO_8$  (424.47)  
 MS(ESI<sup>-</sup>): 449.17 (M - H<sup>+</sup>).

5

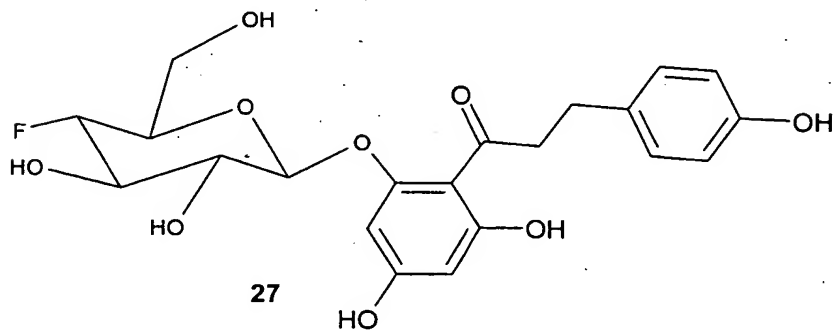
**Beispiel 8** (Verbindung **21**)



200 mg Glycosid **18** (rund 50 % rein) und 350 mg p-Benzyloxy-benzaldehyd (Fluka)  
 10 werden analog der Synthese von Verbindung **20** umgesetzt. Man erhält 36 mg **21** als  
 farbloser Feststoff.  $C_{22}H_{25}FO_8$  (436.44) MS(ESI<sup>-</sup>) 481.08 (M + CHO<sub>2</sub><sup>-</sup>).



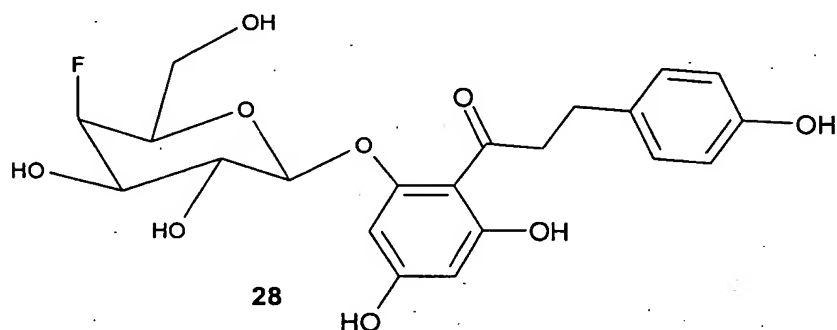
## 5



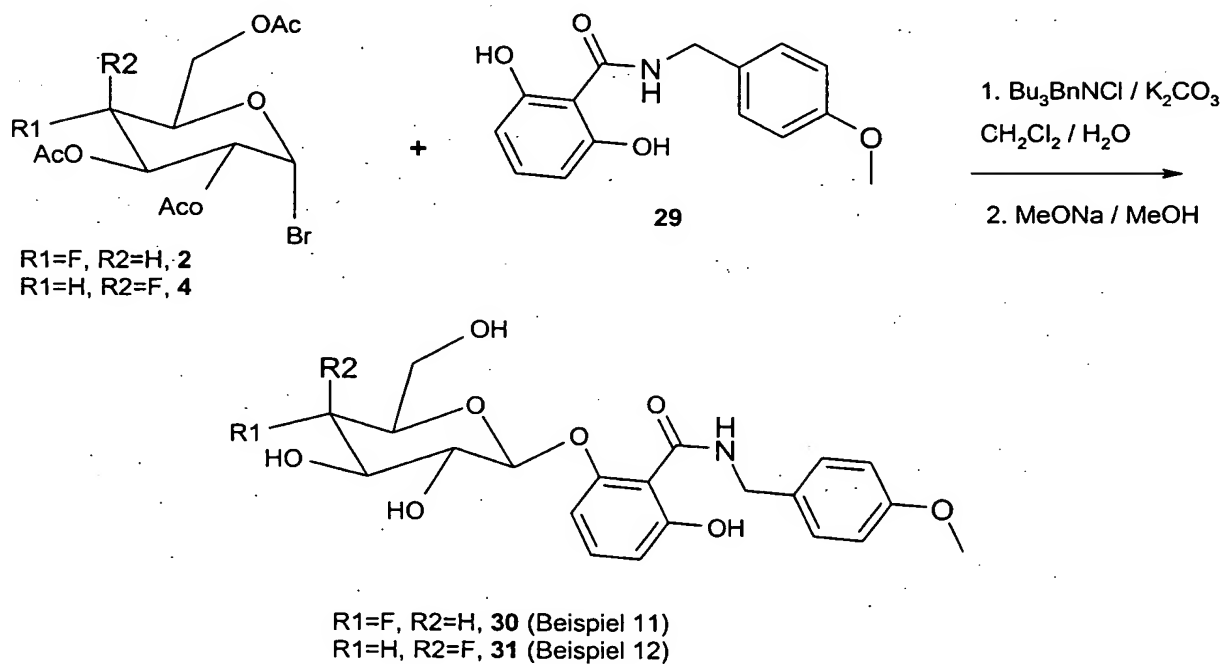
350 mg Bromid **2**, 100 mg Phenol **22** und 350 mg p-Benzoyloxy-benzaldehyd (Fluka) werden analog der Synthese von Verbindung **21** umgesetzt. Man erhält 40 mg **27** als farbloser Feststoff.  $C_{21}H_{23}FO_9$  (438.41) MS(ESI<sup>-</sup>) 483.15 (M + CHO<sub>2</sub><sup>-</sup>).

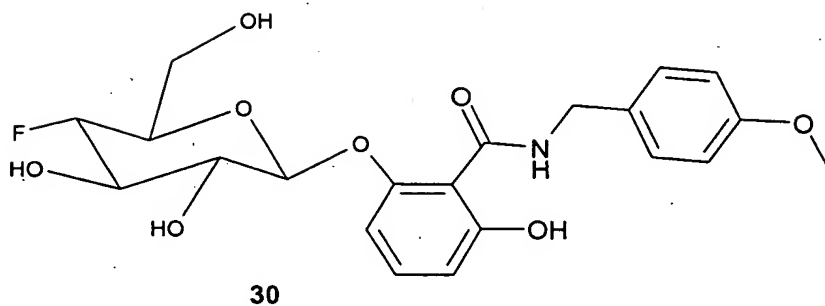
5

### Beispiel 10 (Verbindung **28**)



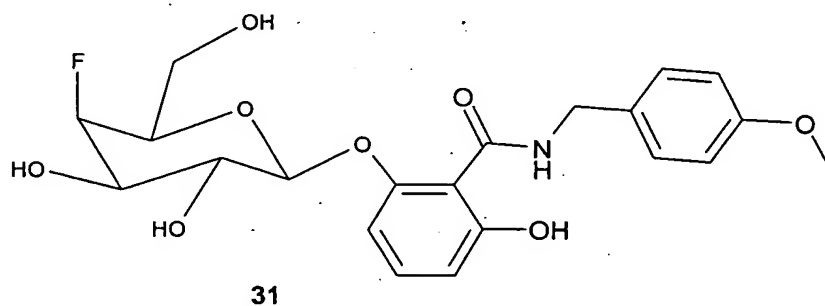
- 10 110 mg Bromid **4** 80 mg Phenol **22** und 350 mg p-Benzoyloxy-benzaldehyd (Fluka) werden analog der Synthese von Verbindung **21** umgesetzt. Man erhält 50 mg **28** als farbloser Feststoff.  $C_{21}H_{23}FO_9$  (438.41) MS(ESI<sup>-</sup>) 483.15 (M + CHO<sub>2</sub><sup>-</sup>).



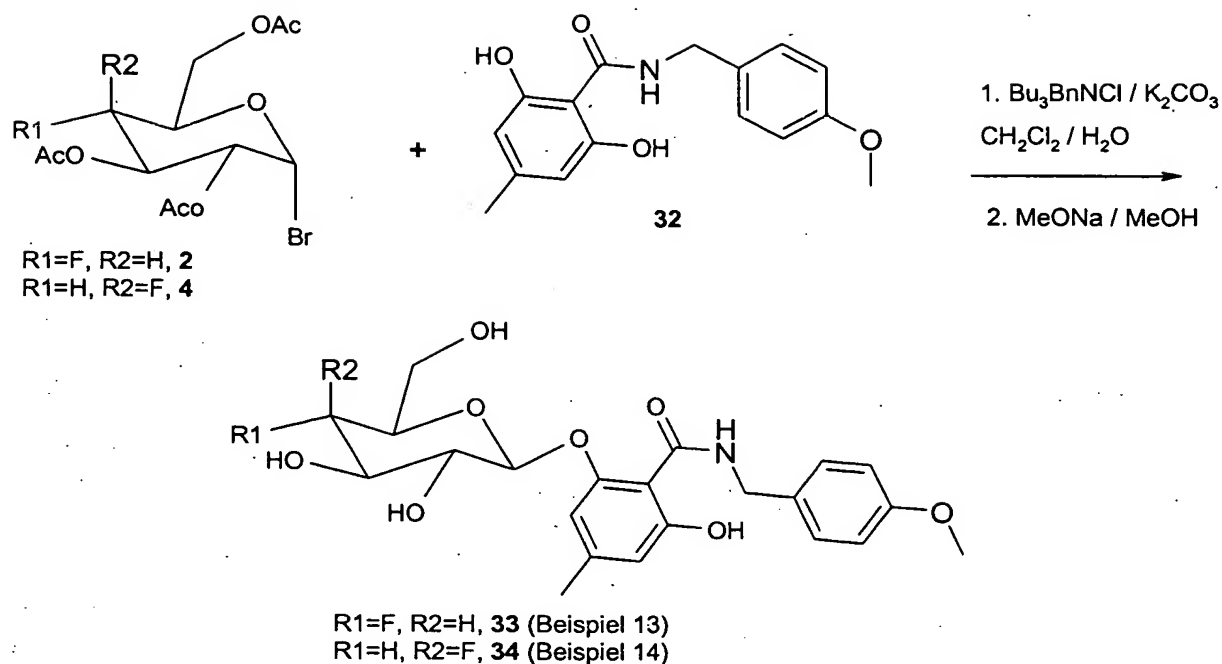
**Beispiel 11 (Verbindung 30)**

5 200 mg Bromid **2** und 300 mg Phenol **29** werden analog der Synthese von Verbindung **14** umgesetzt. Man erhält 40 mg **30** als farbloser Feststoff.  $C_{21}H_{24}FNO_8$  (437.43) MS(ESI<sup>-</sup>) 482.15 (M + CHO<sub>2</sub><sup>-</sup>).

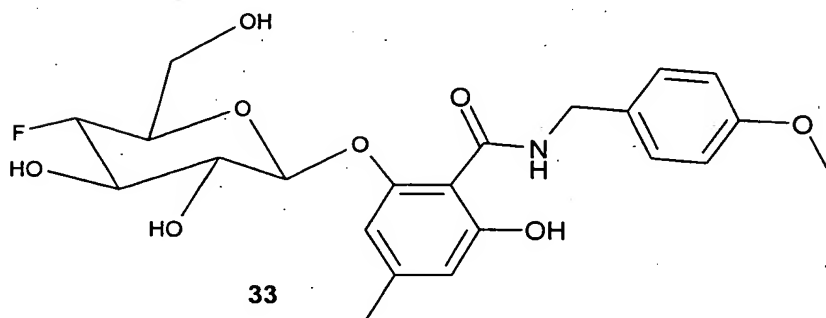
10

**Beispiel 12 (Verbindung 31)**

15 200 mg Bromid **4** und 300 mg Phenol **29** werden analog der Synthese von Verbindung **14** umgesetzt. Man erhält 115 mg **31** als farbloser Feststoff.  $C_{21}H_{24}FNO_8$  (437.43) MS(ESI<sup>-</sup>) 482.15 (M + CHO<sub>2</sub><sup>-</sup>).



### Beispiel 13 (Verbindung 33)

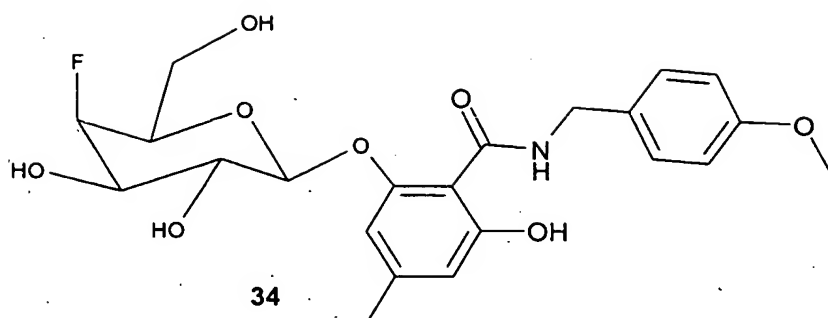


5

200 mg Bromid **2** und 300 mg Phenol **32** werden analog der Synthese von Verbindung **14** umgesetzt. Man erhält 80 mg **33** als farbloser Feststoff.  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_8$  (451.45) MS(ESI<sup>+</sup>) 496.17 ( $\text{M} + \text{CHO}_2^-$ ).

10

### Beispiel 14 (Verbindung 34)

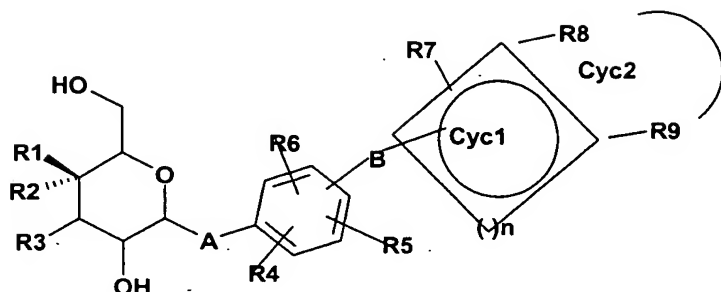


200 mg Bromid **4** und 300 mg Phenol **32** werden analog der Synthese von Verbindung **14** umgesetzt. Man erhält 130 mg **34** als farbloser Feststoff.  $C_{21}H_{24}FNO_8$   
 5 (451.45) MS(ESI<sup>-</sup>) 496.15 (M + CHO<sub>2</sub><sup>-</sup>).



# Patentansprüche:

## 1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten:

R1, R2 OH, F oder H oder R1 und R2 = F;

R3 OH oder F, wobei einer der Reste R1, R2, R3 F sein muss;

A O, NH, CH<sub>2</sub>, S oder eine Bindung;

R4, R5, R6 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Phenyl, Benzyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;  
 SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;  
 NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>,

O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

B (C<sub>0</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkandiyl, wobei ein oder mehrere C-Atome des Alkandiyl-Rests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -(S=O)-, -(SO<sub>2</sub>)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können;

n eine Zahl von 0 bis 4;

Cyc1 ein 3 bis 7 gliedriger gesättigter, teilweise gesättigter oder ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch O, N oder S ersetzt sein kann;

R7, R8, R9 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;  
SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;  
NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Phenyl, wobei o = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;  
oder

R8 und R9 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigter, teilweise oder vollständig ungesättigter Ring Cyc2, wobei 1 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc2 gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkynyl, wobei jeweils eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O ersetzt sein

kann, oder durch H, F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, OCF<sub>3</sub> substituiert sein kann;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

5

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin bedeuten

10

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> OH, F oder H oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> = F, wobei einer der Reste R<sub>1</sub> oder R<sub>2</sub> F sein muss;

R<sub>3</sub> OH;

A O oder NH;

15

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Phenyl, Benzyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

20

B (C<sub>0</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkandiyl, wobei ein oder mehrere C-Atom(e) des Alkandiyl-Rests unabhängig voneinander durch -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -S-, -CH(OH)-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -(S=O)-, -(SO<sub>2</sub>)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)-, -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Phenyl)- oder -NH- ersetzt sein können;

25

n eine Zahl 2 oder 3;

30

Cyc1 ein 3 bis 7 gliedriger gesättigter, teilweise gesättigter oder ungesättigter Ring, wobei 1 C-Atom durch O, N oder S ersetzt sein kann;

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

oder

R8 und R9 gemeinsam mit den sie tragenden C-Atomen ein 5 bis 7 gliedrigen, gesättigter, teilweise oder vollständig ungesättigter Ring Cyc2, wobei 1 oder 2 C-Atom(e) des Ringes auch durch N, O oder S ersetzt sein können und Cyc2 gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkynyl, wobei jeweils eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O ersetzt sein kann, oder durch H, F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, OCF<sub>3</sub> substituiert sein kann.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 oder 2 in denen die Zucker-Reste beta(β)-verknüpft sind oder solche, in denen der B-Substituent am Phenylring in ortho-Position zu dem A-Substituenten angeordnet ist.

4. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, worin

R1, R2 OH, F oder H oder R1 und R2 = F, wobei einer der Reste R1 oder R2 F sein muss;

R3 OH;

A O;

R4, R5, R6 Wasserstoff, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, HO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-CF<sub>2</sub>-, Phenyl, Benzyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkynyl, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

B (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkandiyl, wobei eine CH<sub>2</sub>-Gruppe auch ersetzt sein kann durch -(C=O)-, -CH(OH)-, -CO-NH-, -CO-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -O-;

n eine Zahl 2 oder 3;

Cyc1 ungesättigter 5- oder 6-gliedriger Ring, wobei 1 C-Atom durch O, N oder S ersetzt sein kann;

R7, R8, R9 Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, oder

R8 und R9 gemeinsam -CH=CH-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-S-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, mit p = 1 oder 2 und

R7 Wasserstoff bedeuten.

5. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, worin

R1 F und R2 H oder

R1 H und R2 F;

R3 OH;

A O;

R4, R5, R6 Wasserstoff, OH, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,

B -CH<sub>2</sub>-, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-, -CH(OH)-, -(C=O)-, -CO-NH-CH<sub>2</sub>- oder -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

n eine Zahl 2 oder 3;

Cyc1 ungesättigter Ring 6-gliedriger Ring, wobei 1 C-Atom durch N ersetzt sein kann;

R7,R8,R9 Wasserstoff, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkoxy, OCF<sub>3</sub> oder

R8 und R9 gemeinsam -CH=CH-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-, mit p = 1 oder 2, und

R7 Wasserstoff bedeuten.

6. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, worin

R1 F und R2 H oder

R1 H und R2 F;

R3 OH;

A O;

R4, R5, R6 Wasserstoff, Methyl oder OH;

B -CH<sub>2</sub>-, -CO-NH-CH<sub>2</sub>- oder -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

n eine Zahl 3;

Cyc1 ungesättigter 6-gliedriger Ring;

R7,R8,R9 Wasserstoff, OH oder Methoxy, oder

R8 und R9 gemeinsam -CH=CH-O- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- und

R7 Wasserstoff bedeuten.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6.

8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und ein oder mehrere Blutzucker senkende Wirkstoffe.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

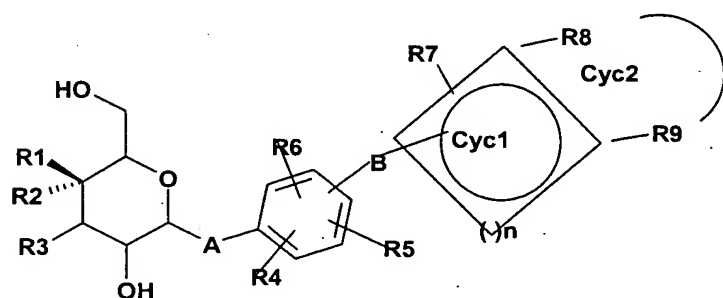
## Zusammenfassung

DEAV 2002/0086

- 5 Neue aromatische Fluorglycosidderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte aromatische Fluorglycosidderivate der Formel I,

10



worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Antidiabetika.

15